

术前 NLR、IL-35 及 MTA2 与前列腺癌患者 术后复发及转移的相关性*

安 宁¹ 程佳琪¹ 何宏艳^{2**} 程晓露¹ 赵增喜¹

¹河北北方学院附属第二医院泌尿外科, 张家口 075100; ²河北北方学院附属第二医院手术室, 张家口 075100

[摘要] **目的** 探讨术前中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、白细胞介素-35 (IL-35) 及转移相关蛋白 2 (MTA2) 对前列腺癌患者术后复发及转移的预测价值。**方法** 选取 2019 年 6 月—2022 年 6 月在河北北方学院附属第二医院接受手术治疗的 160 例老年前列腺癌患者作为研究对象, 根据术后有无复发或转移分为发生组 (68 例) 和未发生组 (92 例)。比较两组一般资料, 采用 logistic 回归分析 NLR、IL-35、MTA2 与前列腺癌患者术后复发及转移风险的相关性, ROC 曲线评估各指标对前列腺癌患者术后复发及转移风险的预测价值。**结果** 两组 TNM 分级、Gleason 评分, NLR、IL-35 及 MTA2 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 在校正多个混杂因素后, NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分均是前列腺癌患者术后复发及转移发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分对前列腺癌患者术后复发及转移具有一定的预测价值。**结论** NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分对前列腺癌术后发生复发及转移具有一定的预测价值, 对早期前列腺癌术后复发及转移的高危患者的判断和改进患者预后具有重要的临床价值。

[关键词] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 白细胞介素-35; 转移相关蛋白 2; 前列腺癌

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.05.011

Correlation of Preoperative NLR, IL-35 and MTA2 with Postoperative Recurrence and Metastasis in Patients with Prostate Cancer

An Ning¹, Cheng Jiaqi¹, He Hongyan^{2**}, Cheng Xiaolu¹, Zhao Zengxi¹

¹Department of urology, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University 075100; ²Operating Room, Second Affiliated Hospital of Hebei North University 075100

** Corresponding author: He Hongyan, email: 2786555091@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), interleukin-35 (IL-35) and metastasis-associated protein 2 (MTA2) for postoperative recurrence and metastasis in patients with prostate cancer. **Methods** A total of 160 elderly patients who received prostate cancer surgery in the Second Affiliated Hospital of Hebei North University from June 2019 to June 2022 were selected as the study subjects and divided into the occurrence group (68 cases) and the non-occurrence group (92 cases) according to the presence or absence of postoperative recurrence or metastasis. The general data of the two groups were compared, and the correlation between NLR, IL-35 and MTA2 and the risk of postoperative recurrence and metastasis in patients with prostate cancer was analyzed by logistic regression. ROC curve was used to assess the predictive value of each index for the risk of postoperative recurrence and metastasis in patients with prostate cancer. **Results** There were significant differences in TNM grade, Gleason score, NLR, IL-35 and MTA2 between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that NLR, IL-35 levels and MTA2 scores were independent risk factors for postoperative recurrence and metastasis in prostate cancer patients after adjusting for multiple confounders ($P < 0.05$). ROC curve showed that NLR, IL-35 levels and MTA2 scores had some predictive value for postoperative recurrence and metastasis in prostate cancer patients. **Conclusion** NLR, IL-35 levels, and MTA2 scores will have predictive value for the recurrence and metastasis of prostate cancer after surgery. They will play an important role in the early identification of high-risk patients for recurrence and metastasis after prostate cancer surgery and in improving patient prognosis.

[Key words] Neutrophil to lymphocyte ratio; Interleukin-35; Metastasis-associated protein 2; Prostate cancer

前列腺癌是泌尿系统疾病中最常见的恶性肿瘤类型, 其发展速度较为缓慢, 症状也较为隐匿,

早期往往没有特别明显的症状^[1]。目前前列腺癌的治疗通常都是采取手术根治治疗, 尽管随着医学

* 河北省卫生健康委员会科研基金项目 (20231468)

** 通讯作者: 何宏艳, 电子邮箱 2786555091@qq.com

水平的不断进步, 前列腺癌的手术或非手术治疗方法都取得了较大的进展, 但患者术后出现肿瘤复发或者转移的风险仍然很高^[2]。因此, 如何识别术后肿瘤复发或转移的高危患者, 对于及时干预、改进治疗策略及改善患者预后均有重要的意义。研究显示, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 作为反映患者体内炎症程度的重要指标, 可反映恶性肿瘤患者机体内的肿瘤炎症反应与抗肿瘤免疫反应之间的平衡状态, 该指标的变化可能与肿瘤的发生或进展密切相关^[3]。白细胞介素 (Interleukin, IL) -35 作为一种新型的细胞因子类型, 主要由调节性 T 细胞分泌, 是发挥负性免疫调节作用的重要细胞因子, 其在自身免疫性疾病中发挥了重要作用^[4]。近年来 IL-35 在肿瘤微环境中的调节作用也越来越受到重视^[5]。此外, 转移相关蛋白 2 (Metastasis-associated protein 2, MTA2) 是转移相关转录调节因子家族的成员, 在肿瘤进展和肿瘤免疫中发挥着至关重要的作用, 与多种癌症类型中的肿瘤突变负荷及微卫星不稳定性相关, 可作为多种恶性肿瘤的预后标志物^[6-7]。然而, 上述指标在前列腺癌患者术后复发及转移风险中的研究还较少, 本研究旨在探讨前列腺癌患者术前 NLR、IL-35 及 MTA2 与术后复发及转移的相关性, 进而为前列腺癌患者预后的准确评估提供理论依据和临床指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 6 月—2022 年 6 月在河北北方学院附属第二医院接受手术治疗的 160 例老年前列腺癌患者作为研究对象。纳入标准: ①年龄 > 65 岁; ②术后经病理学诊断为前列腺癌; ③依从性好, 愿意配合完成研究。排除标准: ①复发性或转移性的前列腺恶性肿瘤; ②术前曾接受放疗或化疗等任何方式的抗肿瘤治疗; ③合并有其他系统的恶性肿瘤; ④术前存在严重感染或泌尿系统感染; ⑤合并肝肾功能障碍、自身免疫性疾病等。根据前列腺癌术后有无发生复发或转移分为发生组 (68 例) 和未发生组 (92 例)。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料采集

入院开始, 收集患者一般资料 (包括年龄、体质量指数、血压、肿瘤家族史、吸烟史) 及临床资料 (前列腺体积、肿瘤直径、TNM 分期及 Gleason 评分)。所有患者在术后均接受化疗, 每 3 个月复查, 并通过复诊、电话、家访等随访形式了解患者病情、复发等相关情况。所有患者术后均随访 12 个月以上, 中位随访时间 19 (15~24) 个月。

1.2.2 NLR 及 IL-35 的水平检测

清晨空腹状态下采集静脉血 5 mL, 采用全自动生化分析仪进行血常规检测, 根据中性粒细胞绝对计数和淋巴细胞绝对计数计算 NLR, $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。使用酶联免疫吸附法试剂盒测定患者血中 IL-35 水平, 所有操作方法均按说明书进行。

1.2.3 MTA2 的测定

采用免疫组织化学染色法检测 MTA2, 按照试剂说明书中的要求进行脱水脱蜡、抗原修复、封闭内源性过氧化物酶、血清封闭、孵育一抗 (1: 1 000, 4 ℃ 过夜)、孵育二抗、DAB 显色、苏木素复染的流程进行切片染色。染色完成后, 在 400 倍视野下随机选择 10 个不同的视野, 在每个高倍视野中计算 MTA2 阳性细胞占视野内所有细胞的百分比。高倍视野内无 MTA2 阳性细胞计 0 分, MTA2 阳性细胞数量 > 10% 但 ≤ 30% 计 1 分, MTA2 阳性细胞数量 > 30% 但 ≤ 50% 计 2 分, MTA2 阳性细胞数量 > 50% 计 3 分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计学软件及 R 软件 (4.3.1 版本) 进行数据分析。正态分布计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 采用 logistic 回归分析前列腺癌患者术后复发及转移风险的相关影响因素; 使用 ROC 曲线评估各指标对前列腺癌患者术后复发及转移风险的预测价值; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

两组 TNM 分级、Gleason 评分, NLR、IL-35 及 MTA2 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline characteristic between the two groups

资料	发生组 (68 例)	未发生组 (92 例)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	76.28 ± 11.32	76.16 ± 10.15	0.071	0.944
体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.16 ± 2.33	25.25 ± 2.61	0.226	0.822
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	136.25 ± 22.76	135.16 ± 21.98	0.305	0.761
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	85.58 ± 10.26	86.09 ± 10.88	0.301	0.764
吸烟史 [例 (%)]	30 (44.12)	36 (39.13)	0.401	0.526
肿瘤家族史 [例 (%)]	8 (11.8)	12 (11.5)	0.058	0.809
前列腺体积 ($\bar{x} \pm s$, cm ³)	71.19 ± 12.61	73.05 ± 11.71	0.961	0.338

续表 1 两组一般资料比较

资料	发生组(68例)	未发生组(92例)	t/χ^2 值	P 值
肿瘤直径($\bar{x} \pm s$, cm ³)	6.33 ± 2.68	6.86 ± 2.85	1.192	0.235
TNM 分级[例(%)]			10.361	<0.001
I ~ II	21(30.9)	52(35.9)		
III ~ IV	47(69.1)	40(64.1)		
Gleason 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	9.38 ± 1.05	6.26 ± 1.59	14.067	<0.001
NLR($\bar{x} \pm s$)	3.56 ± 1.05	2.36 ± 0.87	7.894	<0.001
IL-35($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	116.38 ± 21.38	92.61 ± 18.78	7.461	<0.001
MTA2($\bar{x} \pm s$, 分)	2.66 ± 0.32	1.59 ± 0.35	19.818	<0.001

注: 1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 前列腺癌术后复发及转移的影响因素分析

分别将 NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分按三分位数进行分类, 进一步使用单因素及多因素 logistic 回归分析 NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分与前列腺

癌患者术后复发及转移的相关性。结果显示, 在校正多个混杂因素后, NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分均是前列腺癌患者术后复发及转移发生的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 logistic 回归分析结果
Tab. 2 Results of logistic regression

组别	单因素		多因素 ^a	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
NLR				
低水平组(<2.18)	参照	-	参照	-
中水平组(2.18 ~ 3.51)	1.861(1.335 ~ 2.863)	<0.001	1.665(1.188 ~ 1.965)	<0.001
高水平组(>3.51)	3.527(1.886 ~ 5.611)	<0.001	2.286(1.327 ~ 3.696)	<0.001
IL-35(pg/mL)				
低水平组(<92.27)	参照	-	参照	-
中水平组(92.27 ~ 113.96)	1.557(1.286 ~ 3.727)	<0.001	1.254(1.165 ~ 3.058)	<0.001
高水平组(>113.96)	2.885(1.362 ~ 4.934)	<0.001	2.128(1.181 ~ 3.559)	<0.001
MTA2(分)				
低水平组(<1.69)	参照	-	参照	-
中水平组(1.69 ~ 2.41)	3.687(2.397 ~ 5.566)	<0.001	3.092(2.181 ~ 4.292)	<0.001
高水平组(>2.41)	5.358(3.887 ~ 7.936)	<0.001	5.054(3.651 ~ 7.265)	<0.001

注: ^a使用年龄、肿瘤家族史、吸烟史、收缩压、舒张压、前列腺体积、肿瘤直径、TNM 分期及 Gleason 评分进行校正

2.3 NLR、IL-35 及 MTA2 对前列腺癌术后复发及转移的预测效能评估

ROC 曲线结果显示: NLR、IL-35 水平及

MTA2 评分对前列腺癌术后复发及转移均有一定的预测价值, 见表 3、图 1。

表 3 NLR、IL-35 及 MTA2 预测前列腺癌术后复发及转移的预测价值

Tab. 3 The predictive value of NLR, IL-35 and MTA2 in predicting recurrence and metastasis of prostate cancer after surgery

指标	AUC(95% CI)	Cut-off 值	灵敏度	特异度
NLR	0.811(0.752 ~ 0.872)	3.241	0.632	0.881
IL-35(pg/mL)	0.779(0.712 ~ 0.853)	108.294	0.691	0.772
MTA2(分)	0.763(0.689 ~ 0.837)	2.368	0.676	0.728

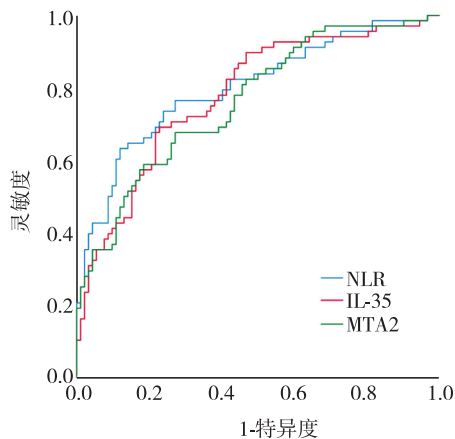


图1 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve

3 讨论

前列腺癌根治术后的复发和转移是导致患者死亡的最主要原因^[8]。如何预防术后的复发和转移是临床治疗中的难点所在。如果在手术前可以准确预测出复发及转移风险的高危人群,则可以在术前采取一系列干预措施,或术后使用有效防治复发和转移的抗肿瘤药物,进而改善患者的预后和生存期。

NLR 是结合两个免疫系统的生物标志物,即先天性免疫反应和适应性免疫反应,NLR 升高可以反映出早期促炎症状态^[9]。炎症可以诱导肿瘤的发生和进展,而肿瘤则会反过来通过促炎症细胞因子和趋化因子引发炎症风暴,进而刺激免疫细胞的聚集及诱导血管生成,并最终导致肿瘤的发生和转移^[10]。既往研究指出,NLR 升高与多种肿瘤的发生及转移相关,可作为多种肿瘤患者生存期预测的有效生物标志物^[11]。

IL-35 属于 IL-12 细胞因子家族成员,可由单核细胞、淋巴细胞、Treg 细胞及多种类型的肿瘤细胞表达,主要通过激活 JAK-STAT 信号通路参与到免疫功能的调节过程,是肿瘤微环境中最为重要的免疫抑制因子^[12]。有研究表明,IL-35 在肿瘤微环境中可以直接抑制肿瘤免疫状态,造成免疫逃逸并导致肿瘤的发生和进展。此外由肿瘤细胞分泌的 IL-35 还可直接反过来作用于肿瘤细胞,促进血管生成及肿瘤生长,对患者的预后预测具有重要意义^[13]。

MTA2 作为转移相关基因家族成员,可在肿瘤微环境中与多种转录因子相互作用来促进肿瘤的侵袭及转移。有研究表明,MTA2 可以通过调控基质金属蛋白酶的表达,降解细胞基质,进而影响细胞外环境的稳定性,促进肿瘤细胞的扩散和非依赖性生长^[14]。此外,MTA2 还通过调控上皮细胞-间充质转化这一过程诱导上皮细胞的极性消失,进而改变细胞形态,降低细胞间的黏附性,从而加强肿瘤细胞的侵袭及迁移能力^[15]。有研究表明,MTA2 与多项恶性肿瘤患者的不良预后显著相关^[7]。

然而,这些指标在前列腺癌患者术后复发和转移中的研究还较少。本研究发现:与最低分位的患者相比,最高分位的 NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分的前列腺癌患者复发及转移发生风险均出现了显著提高,表明 NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分均是前列腺癌患者术后复发及转移的独立危险因素;ROC 曲线分析 NLR、IL-35 水平及 MTA2 评分对前列腺癌术后复发及转移具有一定的预测价值,对早期前列腺癌术后复发及转移的高危患者的判断和改进患者预后具有重要的临床价值。

本研究也存在一定的局限性:首先,本研究为单中心研究,纳入样本量较少,在预测效能的评估和验证上可能还需要进一步扩大样本以保证结果的稳健性;其次,MTA2 为半定量研究,在预测效能上可能存在一定的偏倚,未来可通过商品化试剂盒来进一步对 MTA2 进行精准定量检测;最后,本研究未涉及 3 个指标的机制研究,未来可能需要进一步的基础实验来探索其在前列腺癌术后复发和转移中的具体作用机制。

参考文献

- [1] Sandhu S, Moore C M, Chiong E, et al. Prostate cancer [J]. Lancet, 2021, 398 (10305): 1075 - 1090.
- [2] Zenner M L, Kirkpatrick B, Leonardo T R, et al. Prostate-derived circulating microRNAs add prognostic value to prostate cancer risk calculators [J]. J Extracell Biol, 2023, 2 (11): e122.
- [3] 秦垠, 张永华, 钱伟华, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对单药免疫治疗非小细胞肺癌患者预后的预测价值分析 [J]. 中国实用医药, 2024, 19 (4): 71 - 74.
Qin Y, Zhang Y H, Qian W H, et al. Analysis of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer treated with single-agent immunotherapy [J]. Chin Pract Med, 2024, 19 (4): 71 - 74.
- [4] Ye C, Yano H, Workman C J, et al. Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases [J]. J Interferon Cytokine Res, 2021, 41 (11): 391 - 406.
- [5] Yi P, Yu W, Xiong Y, et al. IL-35: new target for immunotherapy targeting the tumor microenvironment [J]. Mol Cancer Ther, 2024, 23 (2): 148 - 158.
- [6] 李转, 杜岳峰, 吴东娟, 等. MTA2 对前列腺癌预后的预测价值及在癌转移过程中的作用 [J]. 西部医学, 2022, 34 (2): 161 - 167.
Li Z, Du Y F, Wu D J, et al. The predictive value of metastasis-associated protein 2 in the prognosis of prostate cancer and its role in cancer metastasis [J]. Med J West China, 2022, 34 (2): 161 - 167.
- [7] Huang X, Tan J, Chen M, et al. Prognostic, immunological, and mutational analysis of MTA2 in pan-cancer and drug screening for hepatocellular carcinoma [J]. Biomolecules, 2023, 13 (6): 883.

- [8] 赵琪, 李少克, 王雪峰, 等. 前列腺癌根治术联合淋巴清扫术治疗前列腺癌对术后尿控功能及复发的影响 [J]. 中国实用医刊, 2022, 49 (7): 13-16.
Zhao Q, Li S K, Wang X F, et al. Effects of radical prostatectomy combined with axillary lymph node dissection on postoperative urinary continence function and recurrence in patients with prostate cancer [J]. Chin J Pract Med, 2022, 49 (7): 13-16.
- [9] 周晓云, 王琛, 顾若琪, 等. 白蛋白、D-二聚体、中性粒细胞、血小板淋巴细胞比值及血小板计数对社区获得性肺炎严重程度的诊断价值 [J]. 陕西医学杂志, 2024, 53 (1): 104-108.
Zhou X Y, Wang C, Gu R Q, et al. The diagnostic value of albumin, D-dimer, neutrophils, lymphocyte ratio, and platelet count for the severity of community-acquired pneumonia [J]. Shanxi Med J. 2024, 53 (1): 104-108.
- [10] 马金鑫, 冯谢敏, 宋炜, 等. 老年直肠癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比率与淋巴结转移及预后的关系 [J]. 西部医学, 2023, 35 (12): 1808-1812, 1816.
Ma J X, Feng X M, Song W, et al. Relationship between preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymph node metastasis and prognosis in elderly patients with rectal cancer [J]. Med J West China, 2023, 35 (12): 1808-1812, 1816.
- [11] Cupp M A, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies [J]. BMC Med, 2020, 18 (1): 360.
- [12] Mirlekar B. Tumor promoting roles of IL-10, TGF- β , IL-4, and IL-35: Its implications in cancer immunotherapy [J]. SAGE Open Med, 2022, 10: 20503121211069012.
- [13] 李彧, 李连香, 奚逢瑜, 等. 白细胞介素-35对肝癌患者CD4⁺CD25⁺CD127dim⁻调节性T细胞的调控作用 [J]. 实用癌症杂志, 2023, 38 (8): 1239-1244.
Li Y, Li L X, Xi F Y, et al. Regulation of interleukin-35 to CD4⁺CD25⁺CD127dim⁻regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Pract J Cancer, 2023, 38 (8): 1239-1244.
- [14] 刘秋颖, 刘雪洁, 张亚云, 等. 微小RNA-873、p57kip2、转移相关基因2在晚期子宫内膜癌组织中的表达及其与病理特征相关性的研究 [J]. 中国科学, 2022, 31 (8): 45-49.
Liu Q Y, Liu X J, Zhang Y Y, et al. Expression of miR-873, p57kip2, MTA2 in advanced endometrial cancer tissue and its correlation with pathological characteristics [J]. Chin J Human Sexual, 2022, 31 (8): 45-49.
- [15] 曾安琪, 张敏, 谢娟, 等. 四氢姜黄素对结肠癌CT26细胞抑制增殖、转移并促进凋亡的作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39 (12): 64-69.
Zeng A Q, Zhang M, Xie J, et al. Effect and mechanism of tetrahydrocurcumin on inhibiting proliferation and metastasis and promoting apoptosis of CT26 cells of colon cancer [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39 (12): 64-69.

(2024-05-09 收稿)

片语健康

躲避吸烟

躲避吸烟指自己不主动吸烟 (Active smoking), 远离被动吸烟 (Passive smoking)。被动吸烟导致的二手烟暴露 (Second hand smoke exposure) 的危害不亚于主动吸烟带来的危害。

在世界范围内, 每年约有400万人死于吸烟相关疾病, 其数量在发达国家和发展中国家各占一半。吸烟可产生约4000种化合物, 其中60多种是致癌物 (Carcinogens)。这些致癌物因吸烟被散布在周围的空气中成为别人的二手烟^[1]。每吸不多, 积而为患。

吸烟是引发肺癌的高危行为。一项研究 (共纳入600例肺癌患者和600例对照者) 揭示: ①吸烟可显著增加肺癌患者的死亡率; ②吸烟量和死亡率呈正相关; ③戒烟时长增加和死亡率下降呈正相关。后续的研究不断强调吸烟引发肺癌的危害。75岁以下男性吸烟者发生肺癌的风险约为16%, 相比之下, 在60、50、40或30岁戒烟的男性, 到75岁时发生肺癌的风险分别为10%、6%、3%或2%。戒烟20年后的重度吸烟者发生肺癌的风险是从未吸烟者的3倍^[1]。

吸烟会增加其他肿瘤的发生率, 也是心血管疾病 (Cardiovascular diseases) (如慢性高血压和心脏病) 和脑血管疾病 (如脑梗死) 的危险因子^[1]。主动吸烟者不爱惜自己, 用二手烟危害他人, 形成“双输”, 应该受到管理。在日本东京, 几乎没有人在街上吸烟, 吸烟的人都集中在街边规定的区域。在那里的室外公园, 即便周围无人, 也要到有明显标志的场所去吸烟。

参考文献

- [1] Weeden C E, Hill W, Lim E L, et al. Impact of risk factors on early cancer evolution [J]. Cell, 2023, 186 (8): 1541-1563.
(作者: 于永利)